

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-372516  
(43)Date of publication of application : 26.12.2002

(51)Int.CI. G01N 27/62  
G01N 21/27  
G01N 21/33  
G01N 21/53  
G01N 30/72  
G01N 30/74  
G01N 30/78

(21)Application number : 2001-181093  
(22)Date of filing : 15.06.2001

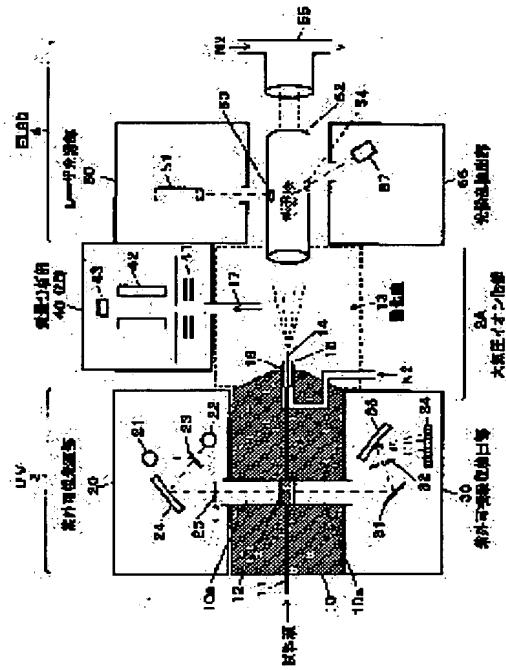
(71)Applicant : SHIMADZU CORP  
(72)Inventor : MURATA HIDEAKI

(54) LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETER

**(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To simplify the piping in an LC-MS with other detectors also used therein, and to improve the accuracy in each measurement.

**SOLUTION:** A flow cell 12 is provided in a sample pipe 11 on the proximal side of a nozzle 14 for spraying a sample solution of an atmospheric ionization unit 2A, and an ultraviolet visible light source unit 20 and an ultraviolet visible absorption detection unit 30 of UV 3 are disposed thereacross. An inlet of an evaporation pipe 52 is provided behind an ion transport pipe 17 which attracts ions from an atomizing chamber 13 and feeds them to a mass spectrometer 40, and a laser beam source part 50 and a light scattering detection unit 56 of an ELSD 4 are disposed outside a light incoming window 53 and a light outgoing window 54 formed in the evaporation pipe 52. The UV 3 and the ELSD 4 are integrated with the mass spectrometer, and pipes and/or splitters for mutual connection are omitted thereby.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**BEST AVAILABLE COPY**

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-372516

(P2002-372516A)

(43)公開日 平成14年12月26日(2002.12.26)

(51) Int.Cl.  
G 0 1 N 27/62  
21/27  
21/33  
21/53  
30/72

識別記号

**F I**  
**C O 1 N** 27/62  
21/27  
21/33  
21/53  
30/72

デマコート(参考)  
2G059

審査請求 未請求 請求項の数2 QL (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-181093(P2001-181093)

(71) 出願人 0000001993

株式会社 謹津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(22) 出願日 平成13年6月15日(2001.6.15)

(72) 春明者 村田 英明

京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所内

(74) 代理人 100095670

麦理十 小林 良平

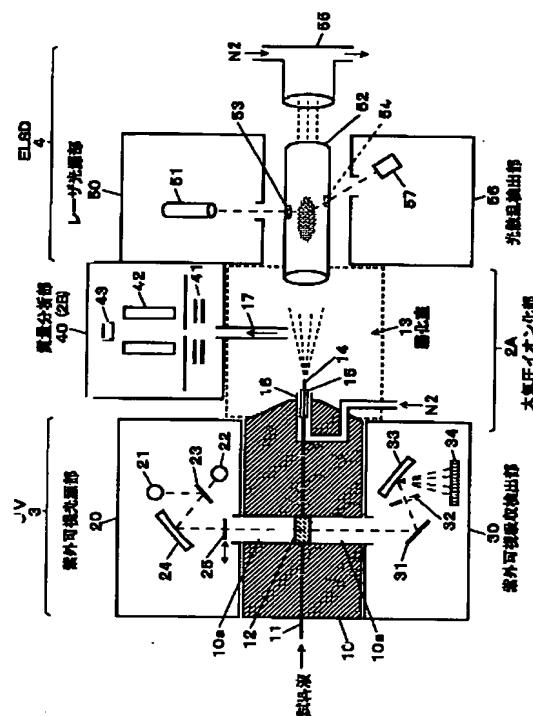
F ターム(参考) 2G059 AA01 DD12 DD13 DD16 EE01  
EE02 EE12 GG01 GG10 HH02  
HH03 JJ05 JJ13 JJ14 JJ22  
JJ23 KK02 KK04 MM04

(54) 【発明の名称】 液体クロマトグラフ質量分析装置

(57) 【要約】

【課題】 他の検出器を併用する LC-MSにおいて配管を簡素化すると同時に、各測定における精度の向上も図る。

【解決手段】 大気圧イオン化部2Aの試料液噴霧用のノズル14に至る手前の試料管路11にフローセル12を設け、それを挟んでUV3の紫外可視光源部20と紫外可視吸収検出部30とを配置する。また、霧化室13内からイオンを引き込んで質量分析部40へと送るイオン輸送管17よりも後方に蒸発管52の入口開口を設け、蒸発管52に形成した光入射窓53と光出射窓54の外側にELSD4のレーザ光源部50と光散乱検出部56とを配置する。これにより、UV3, ELSD4を質量分析装置に一体化し、相互接続のための配管やスプリッタなどを不要にする。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 液体クロマトグラフ部と質量分析部との間に、液体クロマトグラフ部のカラムから溶出した試料液をイオン化して質量分析部に与える大気圧イオン化インタフェイスを備えた液体クロマトグラフ質量分析装置であって、前記大気圧イオン化インタフェイスは、略大気圧下にある霧化室と、前記試料液を該霧化室へ輸送する試料管路と、該霧化室内で発生したイオンを前記質量分析部へ輸送するイオン輸送管とを含んでおり、

a)前記試料管路の途中に設けられたフローセルと、該フローセルを挟んで配置された紫外可視光源部及び紫外可視吸収検出部と、を含む紫外可視分光光度測定手段と、  
b)前記霧化室内に開口端面を有し、該霧化室から吸引されたガスの流れに交差するように光入射窓及び光出射窓を設けた蒸発管と、該蒸発管の他の開口端面の外側に配置されたガス吸引部と、前記光入射窓及び光出射窓の外側に配置されたレーザ光源部及び光散乱検出部と、を含む蒸発光散乱検出手段と、  
を備え、前記液体クロマトグラフ部のカラムから溶出した試料液を前記質量分析部、紫外可視分光光度測定手段、及び蒸発光散乱検出手段によりそれぞれ測定するようにしたことを特徴とする液体クロマトグラフ質量分析装置。

【請求項2】 前記紫外可視分光光度測定手段及び蒸発光散乱検出手段は、前記質量分析部と同一の筐体内に配置されていることを特徴とする請求項1に記載の液体クロマトグラフ質量分析装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は液体クロマトグラフ質量分析装置に関し、更に詳しくは、液体クロマトグラフ部の検出器として質量分析装置以外に、紫外可視分光光度計や蒸発光散乱検出器などの他の検出器を併用した液体クロマトグラフ質量分析装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、質量分析装置や液体試料をイオン化するための大気圧イオン化装置の大きな技術的進歩により、質量分析装置が液体クロマトグラフの検出器として一般的に用いられるようになっている。

【0003】図4は液体クロマトグラフ質量分析装置（以下「LC-MS」と称す）の基本構成を示すブロック図である。液体クロマトグラフ部（以下「LC」と称す）1では、液体試料が移動相の流れに乗ってカラムへと導入され、その液体試料に含まれる各種の試料成分が時間的に分離されてカラム出口に到達する。カラムの出口端は配管によって大気圧イオン化部2Aに接続されており、カラムから溶出した試料液は大気圧イオン化部2Aでエレクトロスプレイイオン化法（ESI）、大気圧化学イオン化法（APCI）などにより順次イオン化され、イオン輸送管を経て質量分析部2Bへと送られる。

質量分析部2Bは四重極質量フィルタ等の質量分析器を備え、与えられた各種イオンをその質量数に応じて分離し検出する。

【0004】こうしたLC-MSでは、大気圧イオン化部2Aと質量分析部2Bとは通常一体化され、つまり同一の筐体内に配置されているため、ここでは、この両者を合わせて質量分析装置（以下「MS」と称す）と呼ぶこととする。

【0005】MSは分析対象物に関して有用な情報を与えてくれる優れた検出器であるが、分析対象物に関してより多くの情報を取得するために、MSのみならず、従来からLC用の検出器として用いられている紫外可視分光光度計（以下「UV」と称す）や蒸発光散乱検出器（以下「ELSD」と称す）などを併用したマルチ検出を行うことも多い。このような複数の検出器を併用する場合には、LCのカラム出口に各検出器を直列に接続するか、或いはカラムから溶出した試料液を分岐して並列に各検出器へと導入するといった構成が採られている。

【0006】図5はこうした他の検出器を併用したLC-MSの各種の接続形態を示す図である。図5(a)はLC1、UV3、MS2を直列接続した構成であり、LC1のカラムから溶出す試料液をUV3へ導入し、UV3で測定された試料液をMS2へと導入して質量分析を行うものである。図5(b)はLC1に対してMS2とELSD4とを並列に接続した構成であり、LC1のカラムから溶出す試料液を、マイクアップポンプ5を接続したスプリッタ6で適宜の割合で分岐させてMS2とELSD4へ導入するものである。更に、図5(c)は図5(a)の直列接続と図5(b)の並列接続とを組み合わせた構成である。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】従来のLC-MSでは上記記載のような構成を探っているために、次のような様々な問題がある。

- (1) 複数の検出器を配置するために広い設置スペースが必要となる。
- (2) LCと各検出器とを接続する配管が複雑になる。その結果、配管のコストが高くつくのみならず、配管中に存在する試料液の割合が増大し（つまり死容積が増大し）、同一成分に対する各検出器での検出時刻のズレ（つまり保持時間の差）が大きくなる。
- (3) 並列配置でスプリッタを用いる場合には、スプリッタにおける分岐比の調整が必要となる。
- (4) スプリッタと同時にマイクアップ溶媒を用いる場合には、成分濃度が低下してピーク強度が低下する。
- (5) 上記(2)の要因やスプリットの影響により、LCによって分離されたピークの拡散が生じ、異なるピークの裾部が重なって分離性能を損なうことがある。
- (6) 上記(2)の要因やスプリットの影響によって同一成分に対する各検出器での保持時間がズレるため、正確な

同定を行うためには上記時間ズレを補正する処理が必要となる。

【0008】本発明はこのような種々の課題を解決するために成されたものであり、その主な目的とするところは、UVやELSDといった他の検出器を併用する液体クロマトグラフ質量分析装置において、各検出器の相互接続を簡素化するとともに、その接続が複雑であることに伴う各検出器での検出時間のズレやピーク波形の変形に起因する分析精度の低下やデータ処理の複雑化を回避することができる液体クロマトグラフ質量分析装置を提供することにある。

#### 【0009】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するためには成された本発明は、液体クロマトグラフ部と質量分析部との間に、液体クロマトグラフ部のカラムから溶出した試料液をイオン化して質量分析部に与える大気圧イオン化インタフェイスを備えた液体クロマトグラフ質量分析装置であって、前記大気圧イオン化インタフェイスは、略大気圧下にある霧化室と、前記試料液を該霧化室へ輸送する試料管路と、該霧化室内で発生したイオンを前記質量分析部へ輸送するイオン輸送管とを含んでおり、

a)前記試料管路の途中に設けられたフローセルと、該フローセルを挟んで配置された紫外可視光源部及び紫外可視吸収検出部と、を含む紫外可視分光光度測定手段と、  
b)前記霧化室内に開口端面を有し、該霧化室から吸引されたガスの流れに交差するように光入射窓及び光出射窓を設けた蒸発管と、該蒸発管の他の開口端面の外側に配置されたガス吸引部と、前記光入射窓及び光出射窓の外側に配置されたレーザ光源部及び光散乱検出部と、を含む蒸発光散乱検出手段と、を備え、前記液体クロマトグラフ部のカラムから溶出した試料液を前記質量分析部、紫外可視分光光度測定手段、及び蒸発光散乱検出手段によりそれぞれ測定するようにしたことを特徴としている。

【0010】本発明に係るLC-MSでは、カラムから溶出した試料液がフローセルを通過する際に、紫外可視光源部から発せられた光が該フローセルを通過する試料液に照射され、その透過光が紫外可視吸収検出部により検出される。これにより、紫外可視分光光度測定手段による測定が達成される。フローセルを通過した試料液はその直後に霧化室に到達し、霧化されるとともにイオン化される。このようなイオン化は従来知られている方法で行うことができるから、例えばESIでは、試料液に電荷を付与する高電圧印加部、霧化を助けるネブライズ管などを備える構成とし、APCIでは、脱溶媒のための加熱部、コロナ放電用針電極、ネブライズ管などを備える構成とすればよい。霧化により生じるイオンが入り交じった微小液滴はガス吸引部の作用により蒸発管内部に吸引され、溶媒の蒸発が一層進行しつつレーザ光源部

から発し光入射窓を通過したレーザ光を横切る。試料成分が不揮発性であるとその成分による粒子の雲が形成されるから、レーザ光の散乱を引き起こす。散乱光は光出射窓から取り出され、光散乱検出部により検出される。これにより、蒸発光散乱検出手段による測定が達成される。イオン輸送管の入口端面は蒸発管の手前と後方とのいずれの位置に配置してもよい。いずれの場合でも、霧化室内で発生したイオンはイオン輸送管の内部へと取り込まれ、質量分析部へと送られて従来通り質量分析が達成される。

【0011】なお、前記紫外可視分光光度測定手段及び蒸発光散乱検出手段は、前記質量分析部と同一の筐体内に配置されている構成とすることができる。

#### 【0012】

【発明の実施の形態】以下、本発明の一実施形態について図面を参照して説明する。図2は本実施形態によるLC-MSの全体構成を示すブロック図、図1は本発明の特徴である大気圧イオン化部2Aの周囲の構成図である。なお、本例は大気圧イオン化としてESIを用いたものであるが、APCIによる構成に簡単に変更できることは後述の通りである。

【0013】図2に示すように本LC-MSでは、UV3の機能とELSD4の機能とが実質的に大気圧イオン化部2Aにほぼ一体化されている。これらは全て質量分析部2Bと同一の筐体内に収容されており、LC1とMS2の2つの装置に、図示しないコントローラとしてのパソコンコンピュータなどを加えてシステムが構築されている。したがって、従来のように、UV3やELSD4を別体で用意する必要がなく、また複雑な配管やスプリッタなども不要である。

【0014】図1において、LCのカラムから時間的に分離して溶出する試料液は、プローブ10に貫通される試料管路11に供給される。試料管路11は霧化室13内に臨んだノズル14に至るまでの途中に、石英ガラスから成るフローセル12を備えている。フローセル12の両側には光通過路10aがプローブ10の外側まで貫通して穿孔されており、その外側には紫外可視光源部20と紫外可視吸収検出部30とがフローセル12を挟んで対向して配置されている。

【0015】紫外可視光源部20は、ハロゲンランプである第1光源21、重水素ランプである第2光源22、両光源21、22からの発光光を混合するハーフミラー23、集光鏡24、シャッタ25などを含んで構成されている。紫外可視吸収検出部30は、反射鏡31、スリット32、回折格子33、フォトダイオードアレイ検出器34などを含んで構成されている。シャッタ25が開放状態にあるとき、紫外可視光源部20は2つの光源21、22からの混合光をフローセル12に照射する。光がフローセル12を透過する際に、その内部を流通している試料液の成分に特有な波長で吸収を受ける。透過光

は回折格子33で波長方向に分散され、フォトダイオードアレイ検出器34で複数の波長光が同時に検出される。したがって、このフォトダイオードアレイ検出器34の検出出力に基づいて、試料成分による光吸収を反映した吸収スペクトルを作成することができる。

【0016】フローセル12を通過した試料液はその直後に試料管路11の末端に達し、ノズル14から霧化室13内に噴霧されイオン化される。詳しく述べると、試料液が流通する試料管路11の先端には金属細管15により数kVの電圧が印加され、ノズル14付近に強い不平等電界を発生させる。試料液はこの電界により電荷分離し、ネブライズ管16を介してのネブライズガス（窒素ガスなど）の助けを受けて片寄った電荷を有した状態で霧化する。これにより発生した液滴は周囲の大気成分と衝突して微細化され、更に液滴中の溶媒が蒸発して気体イオンが発生する。発生したイオンは、その前方に位置するイオン輸送管17の入口開口からイオン輸送管17内へと引き込まれ、質量分析部40へと送られる。イオン輸送管17は適度に加熱されたヒーテッドキャピラリであり、引き込まれた微細液滴から溶媒の気化を一層促進させイオン化を促す。

【0017】なお、イオン輸送管17の入口開口がノズル14の噴霧の中心軸から外れた位置となっていることにより、ノズル14からの噴流の周囲に多く存在する微細液滴やイオンを効率よく取り込み、噴流の中心部に多く存在する大きな液滴の取り込みを回避することができる。

【0018】イオン輸送管17を経て質量分析部40へと送られたイオンは、イオンレンズ41により収束及び加速されて四重極質量フィルタ42に送られ、特定の質量数（質量m/電荷z）を有する目的イオンのみが四重極質量フィルタ42を通り抜けて検出器43に達し検出される。質量分析部40では、四重極質量フィルタ42への印加電圧を適宜に走査してイオンの通過条件を変えることにより、質量スペクトルを作成することができる。

【0019】ノズル14からの噴流の前方には蒸発管52の入口開口が存在しており、その蒸発管52の他方の開口の外側にはアスピレータ減圧式ドレイン55が設かれている。アスピレータ減圧式ドレイン55は、高速のガス流によって霧化室13内の液滴を蒸発管52の内部へと吸引する。蒸発管52は適度な温度に加熱されており、液滴に含まれる溶媒の揮発を一層促進させる。この蒸発管52の側周面の適宜の位置には光入射窓53と光出射窓54とが設けられている。光入射窓53の外側にはレーザ光源51を含むレーザ光源部50が配置されており、蒸発管52の内部を流通するガスに対してほぼ直交するようにレーザ光を照射する。また、光出射窓54の外側には光電子増倍管57などの光検出器を含む光散乱検出部56が配置されている。

【0020】蒸発管52へ飛び込んだ液滴が揮発性の高い溶媒のみであるときには、この溶媒蒸気中をレーザ光が通過するため光の散乱はごく少なく、しかもその散乱光の光強度はほぼ一定になる。これに対し、その液滴中に不揮発性の成分が存在すると、蒸発管52の中にこの成分による微細な粒子の雲が発生し、その粒子雲にレーザ光が当たると光の散乱が生じる。光出射窓54はこの散乱光が通過する位置に設けられており、光散乱検出部56は散乱光の光強度を検出する。検出信号は上記成分の濃度や粒度分布などに依存した値となる。

【0021】上記構成では、紫外可視光源部20及び紫外可視吸収検出部30からなる紫外可視分光光度測定手段により測定された試料液は殆ど遅滞なくノズル14から霧化室13内へと噴霧され、更にこれにより発生したイオン（微細液滴を含む）がイオン輸送管17へ導入された後、殆ど遅滞なく残りの液滴が蒸発管52へ導入され、レーザ光源部50、蒸発管52及び光散乱検出部56からなる蒸発光散乱検出手段により測定される。したがって、図2におけるUV3、質量分析部2B、ELSD4の3種類の測定がきわめて近接した時間内で行われることになる。

【0022】図3は、上記3種類の測定によって得られる、或る成分のピーク波形を示す模式図であり、(a)は本発明による測定の一例、(b)は図5(c)に示す従来構成による測定の一例である。図3(b)に示すように、従来の構成では、UV3、ELSD4、MS2の間を接続する配管内部等に試料液が流通するのに時間を要するため、同一成分に対するピークの発生時刻、つまり保持時間に大きなズレが生じる。しかも、このような時間ズレはLC1のカラム流量やメイクアップ溶媒の流量などによって変わってしまう。また、ELSD4とMS2とのピーク強度はスプリッタ6でのスプリット比やメイクアップ溶媒の流量によって変わり、定量分析に誤差が生じ易い。これに対し本発明による方法では、図3(a)に示すように、UV3、MS2、ELSD4における同一成分の保持時間のズレが短縮化され、いずれも3秒以下にまで短くすることができる。また、MS2とELSD4におけるピーク強度がいずれも向上し、しかもメイクアップ溶媒を用いないのでピークの拡散も小さく、鋭いピーク形状が現れる。このように本発明によれば、同一成分に対する各検出器での保持時間のズレが小さく、ピーク形状の変形も小さくてすむ。

【0023】なお、上記実施形態では、質量分析部40へイオンを導入するためのイオン輸送管17の入口を蒸発管52の入口開口の手前に設けていたが、蒸発管52の出口開口の後方に設け、ELSD4による測定をMS2による測定よりも先に行う構成としてもよい。

【0024】また、上記実施形態では大気圧イオン化法としてESIを用いていたが、APCI等の他の大気圧イオン化法に代えることができる。すなわち、図1に示

す構成において、ノズル14や金属細管15等のE S I特有の構造体を含むプローブ10は霧化室13に対して着脱自在に構成されており、A P C Iによるイオン化を行う場合にはA P C I専用のプローブを装着する。このA P C I専用プローブは、例えば、試料液を噴霧するノズルの前方をヒータで取り囲み、更にその前方にコロナ放電用の針電極を配置する。ネブライズガスの助けによりノズルから噴出した液滴は直ぐにヒータにより加熱されて溶媒が気化し、その微小液滴に針電極からのコロナ放電により生成したキャリアガスイオン（バッファイオン）を化学反応させてイオン化を行う。これにより、E S Iと同様に紫外可視分光光度測定手段により測定された直後の試料液をイオン化し、質量分析部2Bへと取り込むことができる。なお、A P C IとE S Iとを比較すると、前者は後者よりも霧化室13内の液滴の温度が高くなるので脱溶媒化がより効率的に行える。そのため、後者では蒸発管52内部での溶媒の蒸発を一層促進させるべく、その温度を高めに設定することが望ましい。

【0025】更にまた、上記実施形態は本発明の単に一例にすぎず、上記記載のもの以外に、本発明の趣旨の範囲で適宜変更や修正を加えることができることは明らかである。

#### 【0026】

【発明の効果】以上説明したように本発明に係る液体クロマトグラフ質量分析装置によれば、次のような様々な効果を奏する。

(1) UV及びE L S Dの機能が質量分析装置に一体化されているため、マルチ検出を行いたい場合であっても、従来と同様にL Cのカラムの溶出液を質量分析装置の入口に接続しさえすればよいので、配管が非常に簡素化され、またスプリッタやメイクアップポンプも不要である。したがって、配管の手間が大幅に軽減されるとともに、これら配管等に関するコストが削減できる。

(2) UVやE L S Dを別体で用意する必要がないので、設置スペースが狭くてもよい。

(3) 各検出器がきわめて近接して配置され配管中の死容積が非常に小さくなるため、各検出器での検出時刻の差（保持時間の相違）が非常に小さくなる。そのため、このような保持時間のズレを補正する処理が不要になるか、或いは、補正処理を要するとしてもカラム流量などの依存性が小さくなるので補正処理が容易になる。

(4) M SやE L S Dにおけるピーク強度が高くなり、またピークの広がりも抑制できる。したがって、複数の成分の分離性能が向上し、定量分析、定性分析ともに従来よりも正確性が向上する。このように本発明の液体クロマトグラフ質量分析装置によれば、単にコストの低減や省力化が可能になるのみならず、分析性能も改善することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の液体クロマトグラフ質量分析装置の一実施形態の特徴である大気圧イオン化部の周囲の構成図。

【図2】 本実施形態によるL C - M Sの全体構成を示すブロック図。

【図3】 UV, M S, E L S Dによって得られる或る成分のピーク波形を示す模式図であり、( a )は本発明による測定の一例、( b )は図5 ( c )に示す従来構成による測定の一例。

【図4】 液体クロマトグラフ質量分析装置の基本構成を示すブロック図。

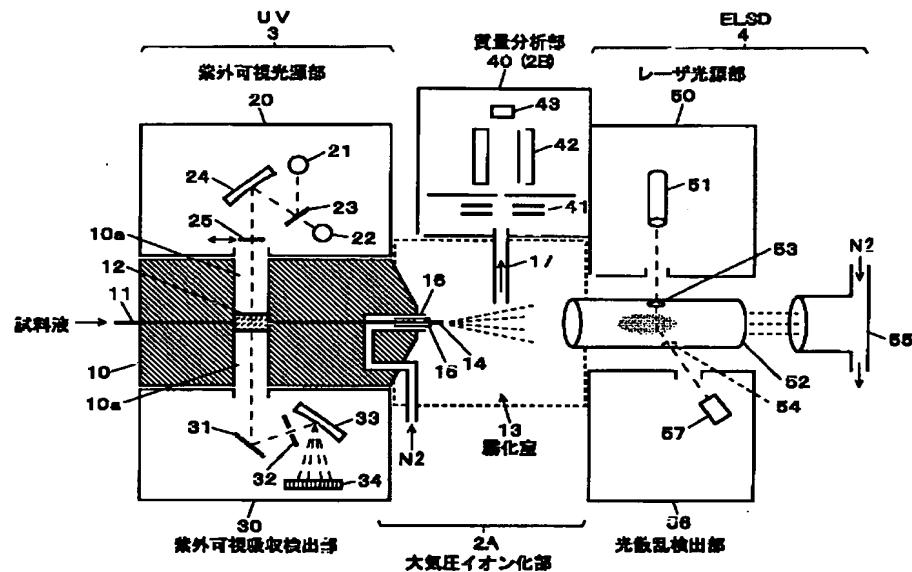
【図5】 他の検出器 (UV, E L S D) を併用したL C - M Sの各種の接続形態を示す図。

#### 【符号の説明】

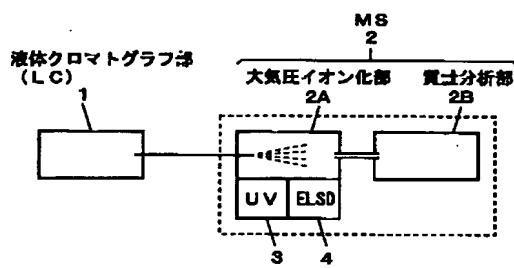
- 1…L C
- 2…M S
- 2 A…大気圧イオン化部
- 1 0…プローブ
- 1 0 a…光通過路
- 1 1…試料管路
- 1 2…フローセル
- 1 3…霧化室
- 1 4…ノズル
- 1 5…金属細管
- 1 6…ネブライズ管
- 1 7…イオン輸送管
- 2 B, 4 0…質量分析部
- 4 1…イオンレンズ
- 4 2…四重極質量フィルタ
- 4 3…検出器
- 3…UV
- 2 0…紫外可視光源部
- 2 1…第1光源
- 2 2…第2光源
- 2 3…ハーフミラー
- 2 4…集光鏡
- 2 5…シャッタ
- 3 0…紫外可視吸収検出部
- 3 1…反射鏡
- 3 2…スリット
- 3 3…回折格子
- 3 4…フォトダイオードアレイ検出器
- 4…E L S D
- 5 0…レーザ光源部
- 5 1…レーザ光源
- 5 2…蒸発管
- 5 3…光入射窓
- 5 4…光出射窓
- 5 5…アスピレータ減圧式ドレイン
- 5 6…光散乱検出部

57…光電子増倍管

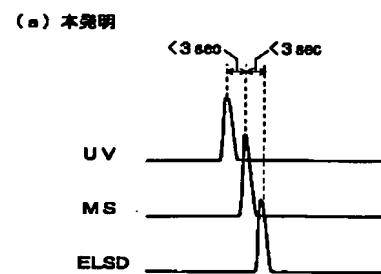
【図1】



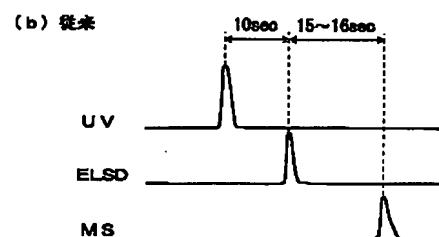
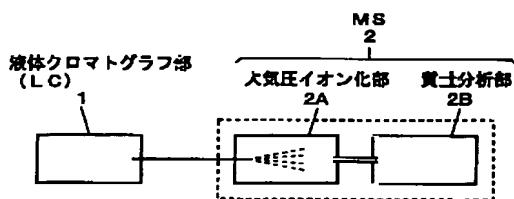
【図2】



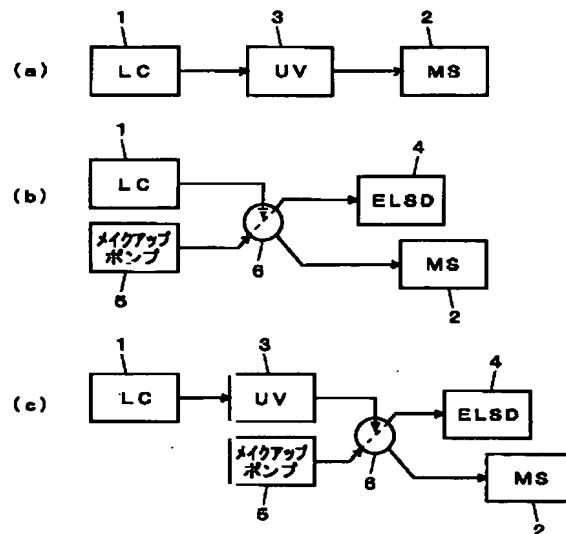
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

(参考)

G O 1 N 30/74

G O 1 N 30/74

E

30/78

30/78

Z

BEST AVAILABLE COPY